

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

BH

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/415, 9/16, 9/20</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 98/43636</b> <b>(43) Date de publication internationale: 8 octobre 1998 (08.10.98)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/00631 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 27 mars 1998 (27.03.98) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/03835 28 mars 1997 (28.03.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> ABRAMOVICI, Bernard [FR/FR]; 56, rue du Luminaire, F-34990 Juvignac (FR). CONDAMINE, Christian [FR/FR]; 4, avenue de la Paix, F-34690 Fabrègues (FR). GROMENIL, Jean-Claude [FR/FR]; 6, voie Romaine, F-34560 Montbazin (FR). <b>(74) Mandataires:</b> GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).	<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>	
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF A N-PIPERIDINO- 3-PYRAZOLECARBOX-AMIDE DERIVATIVE, ITS SALTS AND THEIR SOLVATES  <b>(54) Titre:</b> COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR ADMINISTRATION ORALE D'UN DERIVE DU N-PIPERIDINO-3 -PYRA-ZOLECARBOXAMIDE, DE SES SELS ET DE LEURS SOLVATES  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns pharmaceutical compositions for oral administration containing 0.5 % to 20 % of N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide in microcrystalline form and pharmaceutical vehicles. The compositions are formulated by wet granulation.  <b>(57) Abrégé</b>  Les compositions pharmaceutiques pour administration orale selon l'invention contiennent 0,5 % à 20 % de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide sous forme microcristalline et des excipients pharmaceutiques; elles sont formulées par granulation humide.		

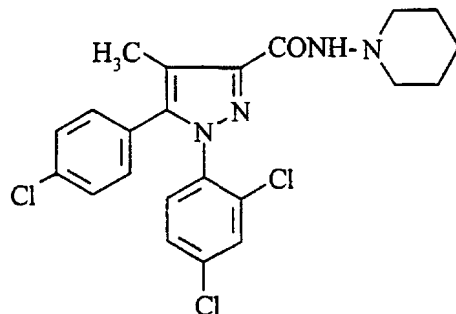
# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Composition pharmaceutique pour administration orale d'un dérivé du N-pipéridino-3-pyrazolecarboxamide, de ses sels et de leurs solvates.**

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique pour l'administration orale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvates, ci-après dénommés composés de formule (I).

Les composés de formule (I) et leur mode de préparation sont décrits dans la demande de brevet européenne EP 656 354.

Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide également connu par le nom de code SR 141716 et appelé composé A dans la description ci-après, est tout particulièrement préféré pour la composition pharmaceutique selon la présente invention.

Les propriétés pharmacologiques des composés de formule (I), qui sont des antagonistes sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes centraux CB1, ont été relatées, notamment dans la publication de M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Letters, 1994, 240-244.

Pour administrer de tels composés par voie orale, il est nécessaire qu'ils présentent une bonne absorption, ce qui implique à la fois une bonne solubilité en milieu aqueux et une bonne capacité à traverser la membrane intestinale (M. Rowland et T.N. Tozer in Clinical Pharmacokinetics, concepts and applications, Lea and Fehiger ed., 1989, 2nd edition, p. 113-130).

Pour évaluer la perméabilité épithéliale des composés, on utilise la lignée cellulaire Caco-2 qui a la particularité de se différencier in-vitro pour former une monocouche épithéliale (Crit. Rev. Ther. Drug Carrier System, 1991, 8 (4), 105-330). Sur ce modèle, la perméabilité du composé A mis en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) est élevée, ce qui montre sa bonne aptitude à être absorbé au niveau intestinal, lorsqu'il est en solution.

Par ailleurs, le caractère hydrophobe des composés de formule (I) est très fortement marqué. Ainsi, on a observé que le composé A n'est pas mouillable dans l'eau et que ce composé et ses sels sont pratiquement insolubles dans l'eau quel que soit le pH. Ces composés sont solubles dans les alcools et dans les glycols, plus particulièrement dans les polyéthylèneglycols (PEG).

Cependant, lorsque les solutions obtenues avec un alcool ou un glycol sont diluées en milieu aqueux, le composé de formule (I) précipite, en raison de son fort caractère hydrophobe.

Les composés de formule (I) et en particulier le composé A sont peu électrostatiques. La micronisation peut s'opérer avec un bon rendement (environ 85 %) et permet d'obtenir des particules d'environ 1 micron. Les contrôles analytiques effectués après micronisation montrent qu'il n'y a pas de modification de la forme cristalline.

En étudiant la mouillabilité, on a constaté que la vitesse de pénétration de l'eau dans un lit de poudre formulé par granulation humide est beaucoup plus élevée que celle mesurée dans un lit de poudre obtenu par mélange à sec. L'étude des effets de l'incorporation d'agents mouillants a montré qu'un alkylsulfate de sodium à faible concentration augmente nettement la mouillabilité.

Par ailleurs, on a trouvé que la présence d'un agent de désagregation, comme la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, dans la formulation permet d'améliorer la cinétique de dissolution.

De façon surprenante, on a trouvé qu'en associant dans la même formulation un alkylsulfate de sodium et un agent de désagregation, on obtient rapidement une dissolution complète de la formulation, et ce, avec une bonne reproductibilité des résultats.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique pour l'administration orale d'un composé de formule (I) comprenant

- 0,5 % à 20 % en poids d'un composé de formule (I) sous forme micronisée,
- 0,05 % à 0,5 % en poids d'un alkylsulfate de sodium,
- 2,5 % à 10 % en poids d'agent de désagregation,

et des excipients pharmaceutiques, ladite composition étant formulée par granulation humide.

Par granulation humide on entend l'opération pharmaceutique qui permet, à l'aide d'un liquide de granulation, de densifier un mélange de poudres contenant le principe actif, ledit mélange constituant la phase interne de la formulation, la masse humide

ainsi obtenue étant séchée puis calibrée avant l'addition des ingrédients constituant la phase externe de ladite formulation.

Selon la présente invention, par alkylsulfate de sodium on entend un (C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>)alkylsulfate de sodium comme par exemple l'octylsulfate de sodium ou  
5 préférentiellement le laurylsulfate de sodium.

Selon la présente invention, par agent de désagréation, on entend la cellulose ou les dérivés cellulosiques, tels que la carboxyméthylcellulose sodique, la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, la crospovidone, l'amidon prégélatinisé, le carboxyméthylamidon sodique ; la carboxyméthylcellulose sodique réticulée étant un  
10 agent de désagréation préféré.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous forme de gélules, de comprimés, de sachets ou de poudres, préférentiellement sous forme de gélules.

Les excipients pharmaceutiques utiles pour la composition pharmaceutique selon la présente invention comprennent notamment un diluant, un liant et un lubrifiant. On peut également ajouter un agent d'écoulement, un antiadhérent et éventuellement un colorant et/ou un aromatisant.  
15

Le diluant utilisé dans la composition de la présente invention peut être un ou plusieurs composés qui sont capables de densifier le principe actif pour obtenir la masse désirée. Les diluants préférés sont les phosphates minéraux, tels que les phosphates de calcium ; les sucres, tels le lactose hydraté ou anhydre, le mannitol ; et la cellulose ou les dérivés cellulosiques, comme par exemple la cellulose microcristalline, l'amidon, l'amidon de maïs ou l'amidon prégélatinisé. Tout particulièrement, on préfère le lactose monohydrate, le mannitol, la cellulose microcristalline et l'amidon de maïs utilisés seuls ou en mélange tels que par exemple  
20 un mélange de lactose monohydrate et d'amidon de maïs.  
25

Le liant employé dans la composition de la présente invention peut être un ou plusieurs composés qui sont capables de densifier un composé de formule (I) en le transformant en particules plus grosses et plus denses, ayant un meilleur écoulement.  
30 Les liants préférés sont l'acide alginique, l'alginate de sodium ; la cellulose et les dérivés cellulosiques, tels que la carboxyméthylcellulose sodique, l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose ou la méthylcellulose ; la gélatine ; les polymères d'acide acrylique ; la povidone, par exemple la povidone K-30 ; la povidone K-30 étant un liant tout particulièrement  
35 préféré. Le liant est présent dans une proportion pondérale de 1 % à 10 % dans la composition pharmaceutique selon l'invention.

Le lubrifiant employé dans la composition de la présente invention peut être un ou plusieurs composés qui sont capables d'empêcher les problèmes liés à la préparation de formes sèches, comme les problèmes de collage et/ou de grippage qui surviennent au niveau des machines lors de la compression ou du remplissage. Les lubrifiants  
5 préférés sont des acides gras ou des dérivés d'acides gras comme le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, le stéarate de magnésium, le laurylsulfate de sodium, le stéaryl fumarate de sodium, le stéarate de zinc, ou l'acide stéarique ; les huiles végétales hydrogénées, par exemple l'huile de ricin hydrogénée ; les polyalkylèneglycols, notamment le polyéthylèneglycol ; le  
10 benzoate de sodium ou le talc. Selon la présente invention, le stéarate de magnésium est préféré. Le lubrifiant est présent dans une proportion pondérale de 0,2 % à 5 % dans la composition pharmaceutique selon l'invention.

L'antiadhérent éventuellement employé dans la composition de la présente invention peut être un ou plusieurs composés qui sont capables de réduire le caractère  
15 collant de la formulation, par exemple d'empêcher l'adhérence aux surfaces métalliques. Les antiadhérents préférés sont des composés qui contiennent du silicium, par exemple de la silice ou du talc. L'antiadhérent peut être présent dans une proportion pondérale de 0 à 5 % dans la composition pharmaceutique selon l'invention.

L'agent d'écoulement éventuellement employé dans la composition de la présente invention peut être un ou plusieurs composés qui sont capables de faciliter l'écoulement de la formulation préparée. Les agents d'écoulement préférés sont des  
20 composés qui contiennent du silicium, par exemple de la silice colloïdale anhydre ou de la silice précipitée. L'agent d'écoulement peut être présent dans une proportion pondérale de 0 à 15 % dans la composition pharmaceutique selon l'invention.

Selon la présente invention, les compositions pharmaceutiques sont préparées par un procédé de granulation humide. Ainsi pour la phase interne, on mélange à température ambiante le principe actif, le diluant, le liant, l'agent de désaggrégation, l'alkylsulfate de sodium, et éventuellement le colorant puis on mouille avec le liquide  
30 de granulation. La masse humide obtenue est séchée, puis calibrée. Aux grains secs calibrés, on ajoute alors le ou les ingrédients de phase externe à savoir le lubrifiant, et éventuellement l'antiadhérent, l'agent d'écoulement et le cas échéant le colorant et/ou l'aromatisant.

L'eau purifiée est utilisée comme liquide de granulation.

35 Selon un mode de réalisation préférentiel l'alkylsulfate de sodium est ajouté à l'eau purifiée pour procéder à la granulation humide.

De façon particulière, la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration orale comprenant :

- 0,5 % à 20 % en poids du composé A sous forme micronisée,
- 0,05 % à 0,5 % en poids de laurylsulfate de sodium,
- 5 - 2,5 % à 10 % en poids de carboxyméthylcellulose sodique réticulée,
- et des excipients pharmaceutiques, ladite composition étant formulée par granulation humide.

De façon préférentielle, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique pour l'administration orale, formulée par granulation humide et contenant :

- 0,5 % à 20 % en poids du composé A sous forme micronisée,
- 0,1 % en poids de laurylsulfate de sodium,
- 5 % en poids de carboxyméthylcellulose sodique réticulée,
- 1 % à 10 % en poids de liant,
- 15 - 0,2 % à 5 % en poids de lubrifiant,
- et un diluant en quantité suffisante pour 100 %.

Tout particulièrement, la présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques sous forme de gélules, préparées par granulation humide, ayant l'une des formulations suivantes exprimées en pourcentage pondéral :

20 i) Phase interne

composé A micronisé	0,59 %
amidon de maïs	30 %
lactose monohydrate 200 mesh	60,78 %
povidone K 30	2,53 %
25 carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5 %

Granulation

laurylsulfate de sodium	0,1 %
eau purifiée	Q.S.

Phase externe

30 stéarate de magnésium	1 %
--------------------------	-----

ii) Phase interne

composé A micronisé	5,88 %
amidon de maïs	30 %
lactose monohydrate 200 mesh	55,49 %
35 povidone K 30	2,53 %
carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5 %

## Granulation

laurylsulfate de sodium	0,1 %
eau purifiée	Q.S.

## Phase externe

5 stéarate de magnésium	1 %
-------------------------	-----

## iii) Phase interne

composé A micronisé	17,64 %
amidon de maïs	30 %
lactose monohydrate 200 mesh	43,73 %
10 povidone K 30	2,53 %
carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5 %

## Granulation

laurylsulfate de sodium	0,1 %
eau purifiée	Q.S.

## 15 Phase externe

stéarate de magnésium	1 %
-----------------------	-----

Les caractéristiques et avantages des compositions selon l'invention apparaitront à la lumière de la description ci-après, à partir des compositions données à titre d'exemple.

## 20 ESSAIS

## 1. Etude de la solubilité des composés de formule (I).

Les solubilités des composés de formule (I) sont mesurées dans différents milieux aqueux. La solubilité instantanée est évaluée, à température ambiante, par dosage. Les résultats exprimés en µg par ml, sont rassemblés dans le tableau 1 ci-après :

25

TABLEAU 1

Composé de formule (I)	Milieu de mise en solution			
	Eau	Eau + 10 % éthanol	Tampon acétique pH 7,5	Tampon phosphate pH 7,5
30 Composé A (base)	1	1,2	1,9	1,6
Chlorhydrate (solvaté)	37	10	54	0,5
Méthanesulfonate (solvaté)	39	48	54	0,9
Hydrogénosulfate	13	38	30	0,9
35 Paratoluènesulfonate	3,9	7,3	2,4	0,2
Phosphate	1,3	7,5	0,9	0,7
Composé A solvaté	0,7	0,9	1,2	0,9



On a également mesuré la solubilité du composé A dans différents solvants (tableau 2) et après dilution dans l'eau des solutions formées (tableau 3).

TABLEAU 2

Solvant	Solubilité du composé A
Ethanol	35 mg/ml
Polyéthylèneglycol 400	50 mg/ml
Polyéthylèneglycol 1500 à 60°C	80 mg/g

TABLEAU 3

Solvant	Solubilité du composé A	Dilution dans l'eau	Quantité de composé A dissous	
			théorique	mesuré
Ethanol	35 mg/ml	10 %	3,5 mg/ml	$1,2 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
Polyéthylèneglycol 400	50 mg/ml	30 %	15 mg/ml	$3 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
Polyéthylèneglycol 1500 à 60°C	80 mg/g	non diluable		

## 2. Etude de la mouillabilité.

La mouillabilité du composé A a été étudiée dans différentes formulations en utilisant la méthode de H. Mohamad et al., Labo Pharma. Problèmes techniques, 1984, 32 (346), 284-289.

### 2.1. Influence du procédé de granulation.

On a comparé une formulation (formulation 1) obtenue par simple mélange à une formulation (formulation 2) obtenue par granulation humide.

#### Formulation 1

composé A	30 mg
amidon de maïs modifié	48 mg
lactose monohydrate cristaux extra fins	70,1 mg
silice colloïdale anhydre	0,4 mg
stéarate de magnésium	1,5 mg
Gélule	150 mg

## Formulation 2

	composé A	30 mg
	amidon de maïs modifié	51 mg
5	lactose monohydrate 200 mesh	83 mg
	povidone K 30	4,3 mg
	stéarate de magnésium	1,7 mg
		<hr/>
	Gélule	170 mg

10 La mouillabilité mesurée selon la méthode de H. Mohamad est 22 mg<sup>2</sup>/s pour la formulation 1 et 110 mg<sup>2</sup>/s pour la formulation 2.

Ainsi le procédé par granulation humide améliore la mouillabilité d'un facteur 5.

## 2.2. Influence de la teneur en principe actif.

15 A titre de comparaison, on a préparé des formulations par granulation humide dans lesquelles la teneur en principe actif est respectivement 10 mg (formulation 3) et 1 mg (formulation 4).

TABLEAU 4

20		Formulation 3	Formulation 4
	composé A	10 mg	1 mg
	amidon de maïs	51 mg	51 mg
	lactose monohydrate 200 mesh	103 mg	112 mg
	povidone K 30	4,3 mg	4,3 mg
25	stéarate de magnésium	1,7 mg	1,7 mg
	Gélule	170 mg	170 mg

Pour la formulation 3 la mouillabilité est 500 mg<sup>2</sup>/s.

Pour la formulation 4 la mouillabilité est 1000 mg<sup>2</sup>/s.

30 Ainsi, la mouillabilité est inversement proportionnelle à la quantité de principe actif contenu dans la formule. Ceci illustre le caractère hydrophobe du composé A.

## 2.3. Influence des excipients

Plusieurs formulations ont été préparées par granulation humide et comparées à une formulation de référence également obtenue par granulation humide.

35

TABLEAU 5

	Formulations				
		4	5	6	7
composé A	30	30	30	30	30
amidon de maïs	51	51	51	51	51
lactose monohydrate	83	83	83	83	83
200 mesh					
povidone K 30	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
laurylsulfate de sodium		0,17	0,85		
polyéthylèneglycol 6000				1,7	8,5
stéarate de magnésium		1,7	1,7	1,7	1,7
mouillabilité	600	1200	2300	1100	1100
mg <sup>2</sup> /s	+150	+300	+300	+200	+200

Seul le laurylsulfate de sodium à 0,5 % améliore la mouillabilité de façon significative.

Les mesures de mouillabilité ne sont pas adaptées pour étudier l'effet d'un agent désintégrant comme la carboxyméthylcellulose sodique réticulée.

### 3. Etude de la dissolution en milieu gastrique.

On a étudié la cinétique de dissolution de différentes formulations dans un milieu gastrique : à 37°C, dans un tampon phosphate citrate à pH 3, pendant 30 minutes.

Lorsque 40 mg de composé A sont placés seuls dans un litre du milieu de dissolution, on observe qu'aucune quantité n'est dissoute.

Afin de permettre la dissolution des formulations testées, on a ajouté au milieu 0,2 % de laurylsulfate de sodium, à titre de tensioactif.

TABLEAU 6

Formulations	A	B	C	D
	mg	mg	mg	mg
<b>Phase interne</b>				
composé A	30,0	30,0	30,0	30,0
amidon de maïs	51,0	51,0	51,0	51,0
lactose monohydrate 200 mesh	83,0	83,0	83,0	83,0
povidone K 30	4,3	4,3	4,3	4,3
laurylsulfate de sodium	0,17	0,85		
polyéthylèneglycol 6000			1,7	8,5
carboxyméthylcellulose sodique réticulée				
eau purifiée pour mouillage	QS	QS	QS	QS
<b>Phase externe</b>				
magnésium stéarate	1,7	1,7	1,7	1,7
<b>contenu de la gélule</b>	<b>170,17 mg</b>	<b>170,85 mg</b>	<b>171,7 mg</b>	<b>178,5 mg</b>

TABLEAU 6 (suite)

Formulations	E	F	G
	mg	mg	mg
<b>Phase interne</b>			
composé A	30,0	30,0	30,0
amidon de maïs	51,0	51,0	51,0
lactose monohydrate 200 mesh	83,0	83,0	83,0
povidone K 30	4,3	4,3	4,3
laurylsulfate de sodium		0,17	
polyéthylèneglycol 6000			
carboxyméthylcellulose sodique réticulée	8,5	8,5	4,25
eau purifiée pour mouillage	QS	QS	QS
<b>Phase externe</b>			
magnésium stéarate	1,7	1,7	1,7
<b>contenu de la gélule</b>	<b>178,5 mg</b>	<b>178,67 mg</b>	<b>174,25 mg</b>

Pour chaque formulation, on a effectué 6 essais et on a mesuré toutes les 5 minutes la quantité de composé A dissoute dans le milieu.

Le tableau 7 indique la valeur moyenne du pourcentage de composé A dissous et l'écart moyen par rapport à cette valeur pour les différentes formulations décrites dans le tableau 6.

TABLEAU 7

Temps minutes	Composé A dissous en % (écart moyen)			
	A	B	C	D
5	63,4 (12,8)	63,5 (24,6)	56,3 (20,1)	61,9 (17,0)
10	87,9 (13,6)	87,6 (13,5)	76,2 (15,6)	74,7 (15,6)
15	97,6 (7,9)	94,6 (9,7)	86,9 (13,5)	81,6 (16,0)
20	100,7 (5,4)	96,6 (7,7)	93,8 (11,3)	88,1 (16,0)
25	102,1 (4,2)	98,6 (5,6)	97,8 (7,7)	92,1 (15,2)
30	103,0 (3,2)	99,8 (3,7)	100,2 (5,1)	94,8 (14,2)

TABLEAU 7 (suite)

Temps minutes	Composé A dissous en % (écart moyen)		
	E	F	G
5	62,1 (8,5)	64,9 (6,4)	69,8 (7,2)
10	85,9 (10,0)	96,7 (4,5)	95,4 (8,8)
15	97,6 (5,9)	99,8 (2,3)	100,4 (5,2)
20	100,9 (2,8)	100,7 (2,1)	102,8 (2,8)
25	101,6 (2,7)	101,3 (1,9)	103,8 (1,7)
30	102,1 (2,8)	101,7 (1,5)	104,2 (1,6)

Pour les formulations C et D qui contiennent respectivement 1 % et 5 % de polyéthylèneglycol 6000, on constate que l'on n'atteint la dissolution maximum qu'après 30 minutes.

Pour les formulations A et B qui contiennent respectivement 0,1 % et 0,5 % de laurylsulfate de sodium, on observe que la valeur maximale est atteinte respectivement après 20 minutes et 30 minutes.

De plus, les résultats mesurés sont dispersés pour chacune des formulations A, B, C ou D.

Les résultats observés avec les formulations E, F, G montrent l'intérêt de la présence de carboxyméthylcellulose sodique réticulée pour favoriser la dissolution.

Avec les formulations E et G contenant respectivement 5 % et 2,5 % de carboxyméthylcellulose sodique réticulée, on observe que 100 % du composé A est dissous respectivement après 20 minutes ou 15 minutes et que les résultats sont relativement dispersés dans les 15 premières minutes.

La formulation F qui contient à la fois 0,1 % de laurylsulfate de sodium et 5 % de carboxyméthylcellulose sodique réticulée donne les meilleurs résultats. En effet, après 15 minutes la totalité du composé A est dissous, de plus l'écart entre les résultats des différents essais est très faible (écart de 2,3 à 1,5 entre 15 et 30 minutes).

#### 5. Evaluation du passage transépithélial intestinal du composé A.

Sur des filtres microporeux en polycarbonate recouverts de collagène, on ensemence des cellules Caco-2. La monocouche cellulaire formée sur le filtre permet alors de séparer un compartiment apical (mimant la lumière intestinale) d'un compartiment basal (mimant la circulation sanguine).

On place du côté apical la composition contenant le composé à étudier et on évalue le passage de ce composé, dispersé ou solubilisé dans le milieu de Hank, à travers cette barrière cellulaire en mesurant sa cinétique d'apparition du côté basal. Ce milieu aqueux, de pH = 6,5, a la composition suivante : NaCl = 8,0 g/l ; KCl = 0,4 g/l ; CaCl<sub>2</sub> = 0,19 g/l ; MgCl<sub>2</sub> = 0,1 g/l ; MgSO<sub>4</sub> = 0,1 g/l ; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> = 0,09 g/l ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> = 0,06 g/l ; NaHCO<sub>3</sub> = 0,35 g/l ; glucose = 1 g/l ; rouge phénol = 0,01 g/l.

On détermine ensuite le coefficient de perméabilité P, en cm/s, qui caractérise la vitesse de passage de la molécule à travers la membrane à savoir :

$$P = (da/dt) \cdot (1/A \cdot Co)$$

dans lequel :

da/dt = variation de la quantité de composé testé traversant la monocouche cellulaire en fonction du temps (mole/s)

A = surface de la monocouche (cm<sup>2</sup>)

Co = concentration initiale du composé testé (mole/l)

3.1. Coefficient de perméabilité du composé A introduit dans le milieu de Hank en solution dans le DMSO.

$$P = 96 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s.}$$

La perméabilité du composé A ainsi mesurée en solution (dans le DMSO) indique une caractéristique intrinsèque de ce composé. Ce résultat indique la très bonne aptitude du composé A au passage transépithélial lorsqu'il est en solution.

## 3.2. Vitesse relative du passage transépithélial intestinal du composé A.

On a mesuré la vitesse de passage du composé A dans la formulation X et on l'a comparée à celle du composé A en suspension.

## Formulation X

5	composé A	30 mg
	amidon de maïs modifié	51 mg
	lactose monohydrate 200 mesh	83 mg
	povidone K 30	4,3 mg
	laurylsulfate de sodium	0,17 mg
10	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	8,5 mg
	stéarate de magnésium	1,7 mg
	Gélule	178,67 mg

15	Formulation du composé A	vitesse de passage relative
	Composé A en suspension dans le milieu de Hank	1
	Composé A formulé dans X	7

## 20 EXEMPLE 1 : Gélule à 1 mg

Une gélule préparée par granulation humide ayant la composition suivante :

## Phase interne

	composé A micronisé	1 mg
	amidon de maïs	51 mg
25	lactose monohydrate 200 mesh	103,33 mg
	povidone K 30	4,3 mg
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	8,5 mg

## Granulation

	laurylsulfate de sodium	0,17 mg
30	eau purifiée	Q.S.

## Phase externe

	stéarate de magnésium	1,7 mg
	Pour une gélule blanc opaque de taille 3 terminée à	170 mg

## EXEMPLE 2 : Gélule à 10 mg

Une gélule préparée par granulation humide ayant la composition suivante :

## Phase interne

	composé A micronisé	10 mg
5	amidon de maïs	51 mg
	lactose monohydrate 200 mesh	94,33 mg
	povidone K 30	4,3 mg
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	8,5 mg

## Granulation

10	laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	eau purifiée	Q.S.

## Phase externe

	stéarate de magnésium	1,7 mg
	Pour une gélule blanc opaque de taille 3 terminée à	170 mg

## 15 EXEMPLE 3 : Gélule à 30 mg

Une gélule préparée par granulation humide ayant la composition suivante :

## Phase interne

	composé A micronisé	30 mg
	amidon de maïs	51 mg
20	lactose monohydrate 200 mesh	74,33 mg
	povidone K 30	4,3 mg
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	8,5 mg

## Granulation

	laurylsulfate de sodium	0,17 mg
25	eau purifiée	Q.S.

## Phase externe

	stéarate de magnésium	1,7 mg
	Pour une gélule blanc opaque de taille 3 terminée à	170 mg

## EXEMPLE 4 : Gélule à 30 mg

30 Une gélule préparée par granulation humide ayant la composition suivante :

## Phase interne

	composé A micronisé	30 mg
	amidon de maïs	51 mg
	lactose monohydrate 200 mesh	73,65 mg
35	povidone K 30	4,3 mg
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	8,5 mg



	Granulation	
	laurylsulfate de sodium	0,85 mg
	eau purifiée	Q.S.
	Phase externe	
5	stéarate de magnésium	1,7 mg
	Pour une gélule blanc opaque de taille 3 terminée à	170 mg
	EXEMPLE 5 : Comprimé à 1 mg	
	Phase interne	
	composé A micronisé	1 mg
10	amidon de maïs	50 mg
	lactose monohydrate 200 mesh	130 mg
	hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	6 mg
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	10 mg
	Granulation	
15	laurylsulfate de sodium	1 mg
	eau purifiée	Q.S.
	Phase externe	
	stéarate de magnésium	2 mg
	Pour un comprimé terminé à	200 mg
20	EXEMPLE 6 : Comprimé à 10 mg	
	Phase interne	
	composé A micronisé	10 mg
	amidon de maïs	50 mg
	lactose monohydrate 200 mesh	211,5 mg
25	hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	9 mg
	carboxyméthylamidon sodique	15 mg
	laurylsulfate de sodium	1,5 mg
	Granulation	
	eau purifiée	Q.S.
30	Phase externe	
	stéarate de magnésium	3 mg
	Pour un comprimé terminé à	300 mg
	EXEMPLE 7 : Comprimé à 30 mg	
	Phase interne	
35	composé A micronisé	30 mg
	amidon de maïs	80 mg

	lactose monohydrate 200 mesh	252 mg
	povidone K 30	12 mg
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	20 mg
	laurylsulfate de sodium	2 mg
5	Granulation	
	eau purifiée	Q.S.
	Phase externe	
	stéarate de magnésium	4 mg
10	Pour un comprimé terminé à	400 mg

15

20

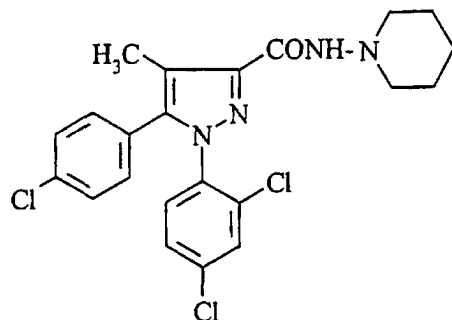
25

30

35

## REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique pour l'administration orale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvates (ci-après principe actif), comprenant :

- 0,5 % à 20 % en poids de principe actif sous forme micronisée,
  - 0,05 % à 0,5 % en poids d'un alkylsulfate de sodium,
  - 2,5 % à 10 % en poids d'agent de désaggrégation,
- et des excipients pharmaceutiques, ladite composition étant formulée par granulation humide.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant :

- 0,5 % à 20 % en poids de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide sous forme micronisée,
- 0,05 % à 0,5 % en poids de laurylsulfate de sodium,
- 2,5 % à 10 % en poids de carboxyméthylcellulose sodique réticulée.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant :

- 0,5 % à 20 % en poids de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide sous forme micronisée,
- 0,1 % en poids de laurylsulfate de sodium,
- 5 % en poids de carboxyméthylcellulose sodique réticulée,
- 1 % à 10 % en poids de liant,
- 0,2 % à 5 % en poids de lubrifiant,

et un diluant en quantité suffisante pour 100 %.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'alkylsulfate de sodium est ajouté à l'eau purifiée pour la granulation humide.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme de gélules, de comprimés, de sachets ou de poudres.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 sous forme de gélule, ayant la formulation suivante, exprimée en pourcentage pondéral :
 

5	Phase interne	
	N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide sous forme micronisée	0,59 %
	amidon de maïs	30 %
	lactose monohydrate 200 mesh	60,78 %
10	povidone K 30	2,53 %
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5 %
	Granulation	
	laurylsulfate de sodium	0,1 %
	eau	Q.S.
15	Phase externe	
	stéarate de magnésium	1 %
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 sous forme de gélule, ayant la formulation suivante, exprimée en pourcentage pondéral :
 

	Phase interne	
20	N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide sous forme micronisée	5,88 %
	amidon de maïs	30 %
	lactose monohydrate 200 mesh	55,49 %
	povidone K 30	2,53 %
25	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5 %
	Granulation	
	laurylsulfate de sodium	0,1 %
	eau	Q.S.
	Phase externe	
30	stéarate de magnésium	1 %
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 sous forme de gélule, ayant la formulation suivante, exprimée en pourcentage pondéral :
 

	Phase interne	
	N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide sous forme micronisée	17,64 %
35	amidon de maïs	30 %

	lactose monohydrate 200 mesh	43,73 %
	povidone K 30	2,53 %
	carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5 %
	Granulation	
5	laurylsulfate de sodium	0,1 %
	eau	Q.S.
	Phase externe	
	stéarate de magnésium	1 %

9. Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que :
- a) on mélange à température ambiante le principe actif, l'agent de désagrégation et l'alkylsulfate de sodium avec un diluant, un liant et éventuellement un colorant ;
- b) on mouille le mélange avec de l'eau purifiée ;
- c) on sèche et on calibre la masse humide ainsi obtenue ;
- d) aux grains secs calibrés ainsi obtenus on ajoute un lubrifiant, et éventuellement un antiadhérent, un agent d'écoulement, un colorant et/ou un aromatisant.
10. Procédé selon la revendication 9, pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé en ce qu'on incorpore l'alkylsulfate de sodium à l'étape b).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00631

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/415 A61K9/16 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 June 1995 cited in the application see page 5, line 54 - page 6, line 3 see page 6, line 7 - line 9 ---	
A	US 5 087 454 A (JOANNE R. DUERHOLZ ET AL.) 11 February 1992 see claim 1 ---	
A	WO 96 22080 A (EDWARD MENDELL CO. INC.) 25 July 1996 see page 26; example 1 -----	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 1998

Date of mailing of the international search report

10/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00631

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
			FR 2713225 A	09-06-1995
			AT 154012 T	15-06-1997
			AU 685518 B	22-01-1998
			AU 7899994 A	15-06-1995
			CA 2136893 A	21-06-1995
			CN 1110968 A	01-11-1995
			CZ 9403016 A	14-06-1995
			DE 69403614 D	10-07-1997
			DE 69403614 T	22-01-1998
			DK 656354 T	29-12-1997
			ES 2105575 T	16-10-1997
			FI 945690 A	03-06-1995
			HU 71498 A	28-11-1995
			JP 7309841 A	28-11-1995
			NO 944625 A	06-06-1995
			NZ 270025 A	26-09-1995
			PL 306067 A	12-06-1995
			SI 656354 T	31-10-1997
			US 5624941 A	29-04-1997
			ZA 9409342 A	09-10-1995
-----				
US 5087454	A	11-02-1992	NONE	
-----				
WO 9622080	A	25-07-1996	US 5585115 A	17-12-1996
			US 5725883 A	10-03-1998
			AU 4759896 A	31-07-1996
			AU 5019996 A	07-08-1996
			BR 9605245 A	16-09-1997
			BR 9605329 A	16-09-1997
			CA 2183881 A	18-07-1996
			CA 2183882 A	25-07-1996
			EP 0752848 A	15-01-1997
			EP 0749300 A	27-12-1996
			FI 963496 A	06-11-1996
			FI 963497 A	06-11-1996
			HU 9602360 A	28-08-1997
			HU 9602361 A	28-08-1997
			JP 10500426 T	13-01-1998
			NO 963732 A	08-11-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00631

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9622080 A		NO 963733 A	06-09-1996
		WO 9621429 A	18-07-1996
		US 5741524 A	21-04-1998
		US 5725884 A	10-03-1998
<hr/>			



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C nde Internationale No

PCT/FR 98/00631

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/415 A61K9/16 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 juin 1995 cité dans la demande voir page 5, ligne 54 - page 6, ligne 3 voir page 6, ligne 7 - ligne 9 ---	
A	US 5 087 454 A (JOANNE R. DUERHOLZ ET AL.) 11 février 1992 voir revendication 1 ---	
A	WO 96 22080 A (EDWARD MENDELL CO. INC.) 25 juillet 1996 voir page 26; exemple 1 -----	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 août 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/08/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alvarez Alvarez, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D nde Internationale No

PCT/FR 98/00631

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
			FR 2713225 A	09-06-1995
			AT 154012 T	15-06-1997
			AU 685518 B	22-01-1998
			AU 7899994 A	15-06-1995
			CA 2136893 A	21-06-1995
			CN 1110968 A	01-11-1995
			CZ 9403016 A	14-06-1995
			DE 69403614 D	10-07-1997
			DE 69403614 T	22-01-1998
			DK 656354 T	29-12-1997
			ES 2105575 T	16-10-1997
			FI 945690 A	03-06-1995
			HU 71498 A	28-11-1995
			JP 7309841 A	28-11-1995
			NO 944625 A	06-06-1995
			NZ 270025 A	26-09-1995
			PL 306067 A	12-06-1995
			SI 656354 T	31-10-1997
			US 5624941 A	29-04-1997
			ZA 9409342 A	09-10-1995
US 5087454	A	11-02-1992	AUCUN	
WO 9622080	A	25-07-1996	US 5585115 A	17-12-1996
			US 5725883 A	10-03-1998
			AU 4759896 A	31-07-1996
			AU 5019996 A	07-08-1996
			BR 9605245 A	16-09-1997
			BR 9605329 A	16-09-1997
			CA 2183881 A	18-07-1996
			CA 2183882 A	25-07-1996
			EP 0752848 A	15-01-1997
			EP 0749300 A	27-12-1996
			FI 963496 A	06-11-1996
			FI 963497 A	06-11-1996
			HU 9602360 A	28-08-1997
			HU 9602361 A	28-08-1997
			JP 10500426 T	13-01-1998
			NO 963732 A	08-11-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D n de Internationale No

PCT/FR 98/00631

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9622080 A		NO 963733 A	06-09-1996
		WO 9621429 A	18-07-1996
		US 5741524 A	21-04-1998
		US 5725884 A	10-03-1998
-----			